

9

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-289783  
(43)Date of publication of application : 05.11.1996

(51)Int.Cl. C12N 9/26  
A21D 13/08  
A23F 5/24  
A23G 1/00  
A23G 3/00  
A23K 1/16  
A23L 1/236  
A23L 1/29  
A61K 31/70  
A61K 45/00

(21)Application number : 07-119163

(71)Applicant : HOKUREN FEDERATION OF AGRICULT  
COOP:THE

(22)Date of filing : 20.04.1995

(72)Inventor : TSUKADA MASAYUKI  
TAKEDA HIROYUKI  
MAEDA TOKUO  
FUKUMORI YASUNORI  
SHIOMI TOKUO  
ONODERA SHUICHI  
FUJISAWA TAKUJI

(54) ALPHA-GLUCOSIDASE INHIBITOR, COMPOSITION CONSISTING ESSENTIALLY OF SACCHARIDE CONTAINING THE SAME, SWEETENER, FOOD AND FEED

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor slowly suppressing a glucosidase locally existing in a fine villus a small intestine, a composition, a food, a sweetener and a feed consisting essentially of a saccharide containin the inhibitor.

CONSTITUTION: This  $\alpha$ -glucosidase inhibitor comprises a nucleotide, a nucleoside or a base as a constituent component of a nucleic acid and one or more digestive saccharides selected from a sucrose, a starch and a starch-derived oligosaccharide. Since the  $\alpha$ -glucosidase inhibitor slowly suppresses action of  $\alpha$ -glucosidase as digestive enzyme of a small intestine, inhibits abrupt rise in a blood glucose level and has reducing action on secretion of insulin, it is effective for preventing obesity and diabetes and its combination with a digestive saccharide is useful as a food, a sweetener and feed.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 14.03.1997  
[Date of sending the examiner's decision of rejection] 25.05.2000  
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]  
[Date of final disposal for application]  
[Patent number]  
[Date of registration]  
[Number of appeal against examiner's decision of 2000-09510]

29w) = 5e^4 p^7

9

(19) 日本国特許庁 (J P)                      (12) 公開特許公報 (A)                      (11) 特許出願公開番号  
特開平8-289783  
(43) 公開日 平成8年(1996)11月5日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 1 2 N 9/26			C 1 2 N 9/26	Z
A 2 1 D 13/08			A 2 1 D 13/08	
A 2 3 F 5/24			A 2 3 F 5/24	
A 2 3 G 1/00			A 2 3 G 1/00	
		3/00		1 0 1
	1 0 1			
審査請求 未請求 請求項の数15 F D (全 14 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平7-119163	(71) 出願人	390022954 ホクレン農業協同組合連合会 北海道札幌市中央区北4条西1丁目3番地
(22) 出願日	平成7年(1995)4月20日	(72) 発明者	▲塚▼田 正幸 北海道札幌市中央区北4条西1丁目3番地 ホクレン農業協同組合連合会内
		(72) 発明者	竹田 博幸 北海道札幌市中央区北4条西1丁目3番地 ホクレン農業協同組合連合会内
		(72) 発明者	前田 ▲徳▼雄 北海道札幌市中央区北4条西1丁目3番地 ホクレン農業協同組合連合会内
		(74) 代理人	弁理士 光来出 良彦 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、それを含む糖を主体とする組成物、甘味料、食品及び飼料

(57) 【要約】

【目的】 小腸の微絨毛に局在する $\alpha$ -グルコシダーゼを緩慢に阻害する $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、とその阻害剤を含む糖を主体とする組成物、食品、甘味料、飼料を提供する。この阻害剤はデンプン、デンプン由来のオリゴ糖類及びシュークロースの消化を遅延させ、その結果、血糖値の急激な上昇を抑え、インスリン分泌を低く抑える作用を有するので、肥満、糖尿病予防に有用である。

【構成】 本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤はヌクレオチド、ヌクレオシド、又は核酸の構成成分である塩基と、シュークロース、デンプン及びデンプン由来のオリゴ糖から選ばれた1種又は2種以上の消化性糖類とから構成される。この $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は、小腸の消化酵素である $\alpha$ -グルコシダーゼの作用を緩慢に阻害し、急激な血糖値の上昇を抑制し、インスリンの分泌を低く抑える効果がある。この $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は、消化性糖と組合せることにより、食品、甘味料、飼料として利用される。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】ヌクレオチド、ヌクレオシド、及び核酸由来の塩基から選択された 1 種又は 2 種以上の物質を有効成分とする  $\alpha$ -グルコシダーゼに対する緩慢な阻害作用を有する  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤。

【請求項 2】前記ヌクレオチドが、アデニル酸、グアニル酸、シチジル酸、ウリジル酸、イノシン酸、又はそれらの各塩である請求項 1 記載の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤。

【請求項 3】前記ヌクレオシドが、グアノシン、デオキシグアノシン、アデノシン、デオキシアデノシン、シチジン、ウリジン、イノシン又はデオキシイノシンである請求項 1 記載の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤。

【請求項 4】前記核酸由来の塩基が、シトシン又はアデニン塩酸塩である請求項 1 記載の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤。

【請求項 5】(1) 請求項 1、2、3 又は 4 記載の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤と、

(2) シュークロース、デンプン及びデンプン由来のオリゴ糖から選ばれた 1 種又は 2 種以上の消化性糖類、から構成される糖の緩慢な消化作用を有し、且つインスリン分泌を低く抑える作用を有する糖を主体とする組成物。

【請求項 6】前記  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は、前記糖を主体とする組成物中に 0.5～30 重量%含まれるように配合された請求項 5 記載の糖を主体とする組成物。

【請求項 7】請求項 5 又は 6 記載の糖を主体とする組成物を有効成分とする、糖の緩慢な消化作用を有し、且つインスリン分泌を低く抑える作用を有する甘味料。

【請求項 8】請求項 7 記載の糖尿病患者用甘味料。

【請求項 9】請求項 5 又は 6 記載の糖を主体とする組成物が添加された糖の緩慢な消化作用を有し、且つインスリン分泌を低く抑える作用を有する食品。

【請求項 10】請求項 5 又は 6 記載の糖を主体とする組成物が添加された糖の緩慢な消化作用を有し、且つインスリン分泌を低く抑える作用を有する糖尿病患者用食品。

【請求項 11】請求項 5 又は 6 記載の糖を主体とする組成物が添加された糖の緩慢な消化作用を有し、且つインスリン分泌を低く抑える作用を有する痩身用食品。

【請求項 12】請求項 1、2、3 又は 4 記載の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が、炭水化物を含む食品に、食品中の炭水化物量（糖質量）に対して 0.5～30 重量%となるように添加されていることを特徴とする、糖の緩慢な消化作用を有し、且つインスリン分泌を低く抑える作用を有する健康食品。

【請求項 13】請求項 1、2、3 又は 4 記載の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が、炭水化物を含む食品に、食品中の炭水化物量（糖質量）に対して 0.5～30 重量%と

なるように添加されていることを特徴とする、糖の緩慢な消化作用を有し、且つインスリン分泌を低く抑える作用を有する糖尿病患者用食品。

【請求項 14】請求項 1、2、3 又は 4 記載の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が、炭水化物を含む食品に、食品中の炭水化物量（糖質量）に対して 0.5～30 重量%となるように添加されていることを特徴とする、糖の緩慢な消化作用を有し、且つインスリン分泌を低く抑える作用を有する痩身用食品。

【請求項 15】請求項 1、2、3 又は 4 記載の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が、炭水化物を含む飼料に、飼料中の炭水化物量（糖質量）に対して 0.5～30 重量%となるように配合されていることを特徴とする、糖の緩慢な消化作用を有し、且つインスリン分泌を低く抑える作用を有する飼料。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、 $\alpha$ -グルコシダーゼを緩慢に阻害し、デンプン、デンプン由来のオリゴ糖類及びシュークロースの消化を遅延させ、その結果、血糖値の急激な上昇を抑え、インスリン分泌を低く抑える作用を有する  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、それを含む糖を主体とする組成物、甘味料、食品及び飼料に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来、植物繊維の多い炭水化物を増やした食事を摂取すると、腸からの栄養素の吸収が穏やかになり、食後の血糖値の上昇を抑制し、インスリン分泌を低く抑えることができ、肥満・糖尿病等の成人病の予防になることが報告されている〔Dr. Denis Burkitt 著「Don't forget fibre in your diet」（日本語訳：昭和 58 年 5 月 25 日中央公論社発行の「食物繊維で現代病は予防できる」125～137 頁）〕、昭和 57 年 5 月 15 日第一出版株式会社発行の著書「食物繊維」271～286 頁参照〕。しかしながら、前記食物繊維は広範な食品に自由に添加混合できる糖とは異なり、種々の食品に対する利用に制約があった。例えば、食物繊維自体は甘味がなく、コーヒーやジュース等の飲料やケーキやお菓子類に用いる甘味料又は甘味素材として用いることはできない。

【0003】また近年、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を投与すると、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が小腸の微絨毛に局在する  $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害し、食後の血糖値の急上昇及びそれに続くインスリン値の急上昇を抑制することが知られている（例えば、特開昭 52-122342 号公報、DIABETIC MEDICINE, 1993;10:688-693, 134-138, Am. J. Clin. Nutr. 1992;55:318S-9S、特開昭 57-200335 号公報、Am. J. Clin. Nutr. 1992;55:314S-7S、特開昭 57-59813 号公報参照）。このような  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤のうち、アカルボースはインスリン非依存型糖尿病（略語：NIDDM）用の経口糖尿

病治療薬として用いられている。しかしながら、これらの物質は本来生体に対して異物であって、安全性については懸念が残されており、使用量について厳しい規定が定められている。

【0004】また、難消化性或いは低消化性のオリゴ糖として、フラクトオリゴ糖やガラクトオリゴ糖等、或いはデンプン加水分解物や他のオリゴ糖の糖アルコール類（例えば、マルチトールやマルトオリゴ糖の糖アルコール類、イソマルトースとそのオリゴ糖の糖アルコール類、還元パラチノースやラクチトール）は、それ自体が難消化性、低消化性のため血糖値の上昇が少ない甘味料として従来使用されている。しかし、これら血糖値の上昇が少ない甘味料として使用されていた難消化性或いは低消化性のオリゴ糖は、使用量を誤ると下痢を誘発しやすい等の欠点があった。

【0005】また、糖質の吸収抑制作用を有するインド産ギムネマシルベスタを原料とする血糖値上昇抑制を目的とする飲食物が、特開昭 61-5023 号公報、特開昭 63-208532 号公報に提案されている。これらギムネマシルベスタやギムネマイノドラムの抽出物の作用は、糖類の吸収作用を抑制することによるものであり、摂取量を誤ると副作用として血糖値が下がりすぎたり、吸収されない糖類が大腸に達し、下痢等の障害をおこす恐れがあった。

【0006】また、特開平 6-65080 号公報には、自然界に存在する L-アラビノースを中心とした糖類が、安全な  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤として使用できるとしている。しかし、アラビノース等は 5 炭糖であることから、加熱することによる褐変が避けられず、炭水化物に添加しての利用に際して大きな制約を受けることになる。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】上記したように従来の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は種々の問題点があるため、通常摂取する食物中に含まれる物質であって、加工特性に優れ、消化管からは吸収され、体内で有効に使用することの可能な、つまり生体にとって安全性が高く有益な  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の出現が望まれていた。

【0008】そこで本発明は、小腸の微絨毛に局在する  $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害する物質を検索し、食品素材・甘味料・飼料に用いることができ、肥満・糖尿病等の成人病の予防が可能で、またそれらの患者用に適した  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、その  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を含む糖を主体とする組成物、食品、甘味料、飼料を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、生命の根源であり遺伝情報の伝達や発現に密接に係わり、しかも食品素材として知られている核酸関連物質に着目し、広範な核酸関連物質に  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害作用がある

かどうかについて検討した。その結果、ある特定核酸関連物質のみが  $\alpha$ -グルコシダーゼに対して緩慢な阻害作用を有することを発見し、更にこのような阻害作用を有する核酸関連物質と食用の炭水化物、糖類と併用した際における、摂取直後の急激な血糖値上昇の抑制、インスリン分泌を低く抑える作用があることを見いだした。このような知見を基礎にして次のような発明を完成した。

【0010】即ち、本発明の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は、ヌクレオチド、ヌクレオシド、及び核酸由来の塩基から選択された 1 種又は 2 種以上の物質を有効成分とする  $\alpha$ -グルコシダーゼに対する緩慢な阻害作用を有する  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤であることを特徴とする。

【0011】本発明において「緩慢な阻害作用」とは、その  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が炭水化物とともに摂取される場合に、摂取される全炭水化物量（全糖質量）に対して 0.5～30 重量%の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が配合される量の範囲において、小腸の消化酵素  $\alpha$ -グルコシダーゼの働きを適度に阻害する作用を言う。本発明の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の使用適量は、従来の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の投与量と比較して多量であることから本発明の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は「緩慢な阻害作用」と言える。

【0012】本発明の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の有効成分であるヌクレオチドには、アデニル酸、グアニル酸、シチジル酸、ウリジル酸、イノシン酸、又はそれらの各塩が挙げられる。ヌクレオチドは核酸からヌクレアーゼ等の酵素により酵素的加水分解により得られる他、椎茸やアスパラの中にうま味成分として存在している。

【0013】本発明の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の有効成分であるヌクレオシドには、グアノシン、デオキシグアノシン、アデノシン、デオキシアデノシン、シチジン、ウリジン、イノシン又はデオキシイノシンが挙げられる。

【0014】本発明の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の有効成分である核酸の構成成分である塩基には、シトシン又はアデニン塩酸塩が挙げられる。

【0015】本発明の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は、有効成分として、上記のヌクレオチド、ヌクレオシド及び／又は核酸の構成成分である塩基が必須成分として含まれていればよく、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤中に、上記成分以外の核酸物質、種々の分解段階の核酸分解物質等が混在していてもよい。

【0016】本発明の糖の緩慢な消化作用を有し、且つインスリン分泌を低く抑える作用を有する糖を主体とする組成物は、上記した  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤と、シュクロース、デンプン及びデンプン由来のオリゴ糖から選ばれた 1 種又は 2 種以上の消化性糖類とを必須成分としている。本発明の糖を主体とする組成物において、前記  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が、糖質成分に対して 0.5～30 重量%となるように配合されている。この

糖を主体とする組成物中において、本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が0.5重量%以下であると、前記 $\alpha$ -グルコシダーゼに対する阻害作用が充分でなく、急激な血糖値の上昇に対する抑制効果や、インスリン分泌を低く抑える効果がない。また糖を主体とする組成物中において、本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が30重量%以上であると核酸特有の味が優勢となりすぎるものがある（例えば、核酸系調味料等の呈味過多によるくどさが出現する。）。

【0017】さらに $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の具体的な化合物について言えば、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が、アデノシン、グアノシン、イノシン、シトシン、アデニル酸Na、グアニル酸Na、イノシン酸類を有効成分とする場合には、糖質成分に対して0.5~30重量%となるように配合されることが好ましく、また、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が、デオキシアデノシン、デオキシイノシン、デオキシグアノシン、ウリジン、シチジンを有効成分とする場合には、糖質成分に対して10~30重量%となるように配合されることが好ましい。

【0018】単回経口投与毒性試験：  
6週齢のCrj:CD(SD)ラットを1群雌雄各5匹を用い、アデノシン及びイノシンを2.5g又は5.0g/kg群に対照区を加えた5群で単回経口投与した。2週間経過観察を行ったが死亡動物もなく、一般状態、体重推移及び内臓所見において特記すべき変化も認められなかった。この結果より、アデノシン及びイノシンの最小致死量は5g/kg以上と推定され、両物質とも低毒性であることが示唆される。

【0019】

【実施例】

【実施例1】本実施例1はイノシンが豚小腸の消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害する実施例である。

【0020】基質として20mMのシュークロース(Suc)、2%可溶性デンプン(S-Starch)溶液を用意した。これらをそれぞれ0.5ml試験管に取り、これに0.1Mリン酸カリウム緩衝液(pH7.0)で希釈した20mMのイノシン溶液を0~0.4ml加え、さらに0.1Mリン酸カリウム緩衝液(pH7.0)を0.4~0ml加えた。即ち、イノシン溶液と緩衝溶液の合計量が0.4mlになるように緩衝溶液を加えた。これに豚小腸の粗酵素液(2倍希釈)を0.1ml加え、37℃、30分間反応させた後、2M-Tris塩酸緩衝液(pH7.0)2mlを加え反応を停止した。酵素反応で生じたグルコースの量をグルコースオキシダーゼを用いた酵素法で定量した。

【0021】なお、上記酵素阻害反応に用いた酵素液は次のようにして調製した酵素液を用いた。即ち、屠殺直後の豚の小腸の内壁の粘膜を採取し、これに5mM EDTA液を含む0.1Mリン酸カリウム緩衝液(pH7.0)の中でホモジナイズし、遠心分離で沈澱物を回

収した。この沈澱物を少量の同緩衝液に懸濁し、これに1%のTriton X-100を含む同緩衝液を5倍量加え、0℃、60分間攪拌し酵素を抽出し、遠心分離で沈澱物を除去後、0.01Mリン酸カリウム緩衝液(pH7.0)の中で透析を行い粗酵素液を得た。

【0022】その結果を図1にグラフとして示す。図1では、反応液中のイノシン濃度を横軸に、酵素活性を縦軸にグラフとして示したが、酵素活性は基質のみと酵素による反応を100%として表示した。図1のグラフに示すようにイノシンは、シュークロース(Suc)及び可溶性デンプン(S-Starch)を基質としたときイノシンの濃度を増加させるに従い(最大濃度8mMol/l)、酵素活性は低下する結果となった。即ち、イノシンは消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼ(マルターゼやスクラーゼ等)の反応を阻害することがわかる。

【0023】【実施例2】本実施例2はヌクレオシド(アデノシン、グアノシン、シチジン、ウリジン)が豚小腸の消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害する実施例である。

【0024】基質及び $\alpha$ -グルコシダーゼは前記実施例1と同じものを用い、RNA(リボ核酸)を構成するヌクレオシド(アデノシン、グアノシン、シチジン、ウリジン)の小腸酵素に対する阻害試験を前記実施例1と同様の方法で実施した。その結果を図2にグラフとして示す。図2によればヌクレオシドは、シュークロース(Suc)及び可溶性デンプン(S-Starch)を基質としたときヌクレオシドの濃度を増加させるに従い(最大濃度8mMol/l)酵素活性は低下する結果となった。即ちプリン塩基を有するヌクレオシド(アデノシン、グアノシン)は消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼ(マルターゼやスクラーゼ等)の反応を強く阻害することがわかる。また、ピリミジン塩基を有するヌクレオシド(シチジン、ウリジン)は消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼ(マルターゼやスクラーゼ等)の反応をプリン塩基を有するヌクレオシドより弱く阻害することがわかる。

【0025】【実施例3】本実施例3はピリミジン塩基(シトシン)及びプリン塩基(アデニン塩酸塩)が豚小腸の消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害する実施例である。

【0026】基質及び $\alpha$ -グルコシダーゼは前記実施例1と同じものを用い、プリン塩基(アデニン塩酸塩)はKOH溶液で中和した後、それぞれの塩基の小腸酵素に対する阻害試験を前記実施例1と同様の方法で実施した。

【0027】その結果を図3にグラフとして示す。図3によればシュークロース及び可溶性デンプン(S-Starch)を基質としたときピリミジン塩基(シトシン)の濃度を増加させるに従い(最大濃度20mMol/l)酵素活性は低下する結果となり、プリン塩基(アデニン塩酸塩)はシュークロースを基質としたとき、同

様に酵素活性は低下する結果となった。即ち、核酸を構成する塩基は消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼの反応を阻害することがわかる。

【0028】〔実施例4〕本実施例4はヌクレオシド（デオキシアデノシン、デオキシグアノシン）が豚小腸の消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害する実施例である。

【0029】基質及び $\alpha$ -グルコシダーゼは前記実施例1と同じものを用い、DNA（デオキシリボ核酸）を構成するヌクレオシド（デオキシアデノシン、デオキシグアノシン）の小腸酵素に対する阻害試験を前記実施例1と同様の方法で実施した。その結果を図4にグラフとして示す。図4によればヌクレオシドは、シュークロース（Suc）を基質とし、ヌクレオシドの濃度を増加させるに従い（最大濃度8mM $\circ$ 1/1）酵素活性は低下する結果となった。即ち、DNA（デオキシリボ核酸）を

構成するヌクレオシド（デオキシアデノシン、デオキシグアノシン）は消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼの反応を阻害することがわかる。

【0030】〔比較例1〕比較例1は、ヌクレオシド（チミジン、デオキシシチジン）の豚小腸の消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼに対する作用を調べたものである。

【0031】基質及び $\alpha$ -グルコシダーゼは前記実施例1と同じものを用い、DNA（デオキシリボ核酸）を構成するヌクレオシド（チミジン、デオキシシチジン）の小腸酵素に対する阻害作用があるかどうかを前記実施例1と同様の方法で実験し調べた。その結果を下記の表1に示す。なお、上記の各ヌクレオシド類の無添加の時の酵素活性を100%とし、これに対する比活性（%）値を各種ヌクレオシドの添加濃度毎に示した。

【0032】

【表1】

物質名	添加濃度に対する比活性				
	0mM/l	2mM/l	4mM/l	6mM/l	8mM/l
デオキシシチジン	100.0	101.3	98.0	99.3	102.2
チミジン	100.0	98.2	98.9	94.5	97.6

表1によれば、ピリミジン塩基を有するDNA（デオキシリボ核酸）を構成するヌクレオシド（チミジン、デオキシシチジン）には、添加量が増えても（最大濃度8mM $\circ$ 1/1）比活性が100%前後で推移しており、これらヌクレオシドには $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害効果は認められないことがわかる。

【0033】〔比較例2〕比較例2は、各種ヌクレオチド〔5' ウリジル酸Na、2' ウリジル酸Na、5' グアニル酸Na、2' グアニル酸Na、5' シチジル酸Na、2' シチジル酸Na、5' アデニル酸Na（AMP-Na）、アデノシン二リン酸Na（ADP-Na）〕

の豚小腸の消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼに対する阻害作用を調べたものである。

【0034】基質及び $\alpha$ -グルコシダーゼは前記実施例1と同じものを用い、小腸酵素に対する阻害作用があるかどうかを前記比較例1と同様の方法で実験し調べた。その結果を下記の表2に示す。なお、上記の各種ヌクレオチド類の無添加の時の酵素活性を100%とし、これに対する比活性（%）値を各種ヌクレオチドの添加濃度毎に示した。

【0035】

【表2】

物質名	添加濃度に対する比活性				
	0mmol/l	10mmol/l	20mmol/l	30mmol/l	40mmol/l
5' ウリジル酸Na	100.0	98.7	94.4	91.7	88.0
2' ウリジル酸Na *1	100.0	101.1	97.8	96.9	95.4
5' グアニル酸Na	100.0	97.1	92.7	92.1	89.8
2' グアニル酸Na	100.0	95.5	94.1	93.0	89.6
5' シチジル酸Na	100.0	92.8	87.7	83.5	82.1
2' シチジル酸Na	100.0	103.3	103.9	105.9	104.4
5' アデニル酸Na (AMP-Na)	100.0	98.3	98.5	92.6	94.3
アデニル酸Na (ADP-Na)	100.0	104.4	104.4	107.2	106.6

\*1 2' : 2' 又は3' 位にリン酸がエステル結合したものを表す。

表2によれば、各種ヌクレオチド〔5' ウリジル酸Na、2' ウリジル酸Na、5' グアニル酸Na、2' グアニル酸Na、5' シチジル酸Na、2' シチジル酸Na、5' アデニル酸Na (AMP-Na)、アデノシンリン酸Na (ADP-Na)〕は、添加量が増えても（最大濃度40mmol/l）比活性が100%前後で推移しており、これらヌクレオチドには明確な $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害効果は認められないことがわかる。

【0036】〔比較例3〕比較例3は、核酸系調味料である各種イノシン酸（5' イノシン酸Na、2' イノシン酸Na、5' イノシン酸K）の豚小腸の消化酵素 $\alpha$ -

グルコシダーゼに対する阻害作用を調べたものである。

【0037】基質及び $\alpha$ -グルコシダーゼは前記実施例1と同じものを用い、小腸酵素に対する阻害作用があるかどうかを前記比較例1と同様の方法で実験し調べた。その結果を下記の表3に示す。なお、上記の各核酸系調味料の無添加の時の酵素活性を100%とし、これに対する比活性(%)値を各種ヌクレオチドの添加濃度毎に示した。

【0038】

【表3】

物質名	添加濃度に対する比活性				
	0mmol/l	10mmol/l	20mmol/l	30mmol/l	40mmol/l
5' イノシン酸Na	100.0	97.4	95.6	94.4	89.0
2' イノシン酸Na *1	100.0	97.1	93.9	92.6	88.1
5' イノシン酸K	100.0	96.3	90.1	84.4	82.4

\*1 2' : 2' 又は3' 位にリン酸がエステル結合したものを表す。

表3によれば、各種核酸系調味料である各種イノシン酸（5' イノシン酸Na、2' イノシン酸Na、5' イノシン酸K）の添加量が増えても（最大濃度40mmol/l）、比活性が100~80%で推移しており、これらイノシン酸類には明確な $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害効果

は認められないことがわかる。

【0039】〔実施例5〕本実施例5は、糖質負荷後の血糖値上昇抑制作用とインスリン分泌抑制作用を調べた実施例である。

【0040】体重150gのSugawaradawley系雄ラット

を下記の表4に示した成分組成の基準食で7～8日間予備飼育した。飼育は、1匹ずつアパートメント形式のゲージで、飼料及び飲料水は自由摂取させた。飼育室内温度は $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、飼育期間中の明期を7:00～19:00、暗期を19:00～7:00までの12時間毎の明暗2サイクルとした。

【0041】実施前に体重測定をし、体重に極端な差のある個体を排除し、1群6～7匹の群分けをした。実施前一晩絶食させた。

【0042】各群のラットに糖質及び阻害剤（下記糖液組成等）を胃ゾンデを用い経口投与し、0分・15分・30分・60分・120分・180分後に動脈血を摂取し、血糖濃度（血清グルコース量）と血清インスリン濃度を酵素法により測定した。

#### 【0043】糖液組成

- A. 20%シュクロース（対照）
- B. 20%シュクロース+0.5%イノシン
- C. 20%シュクロース+0.5%アデノシン
- D. 生理食塩水

投与量は、ラットの体重100gあたり糖質（シュクロース又はデンプン）が250mgとなる割合で投与し、生理食塩水は2mlを投与した。投与後の血糖値の経時変化を示すグラフを図5に、血清インスリン量の経

基本食飼料の成分組成

成 分		組 成 (%)
シュクロース		65.23
カゼイン		25.00
ミネラル混合物	AIN-76	3.50
ビタミン混合物	AIN-76	1.00
重酒石酸コリン		0.27
コーンオイル		5.00

【実施例6】本実施例6は $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤として塩基（シトシン）を使用して糖質負荷後の血糖値上昇抑制作用とインスリン分泌抑制作用を調べた実施例である。

【0046】前記実施例5と同様な方法でシュクロー

時変化を示すグラフを図6に示した。これらのグラフより明らかなように、対照区の血糖値及びインスリン値は投与後15分後に最大値をとり、その後徐々に低下する。これは今まで報告されている種々の文献報告と一致している。図5のグラフにおいて15分後は、糖質（シュクロース等）が小腸内で消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼにより最終的にグルコースまで分解され、且つ強制的にグルコースが血管内に取り込まれ急速な血糖値の上昇を招いたことを示している。急速な血糖値の上昇は強くインスリン分泌を促し、そのインスリンの働きにより血糖値は15分後以降、徐々に低くなり、やがて平常値となる。

【0044】イノシン又はアデノシンを混合したシュクロース液ではシュクロースのみの対照区と比較して15分後の最大血糖値が明らかに低く、15分後の血糖値は有意水準1%で統計的に有意な差が認められる。また、図6のグラフで示すようにイノシン又はアデノシンを混合したシュクロース液でのインスリン濃度は急激な上昇がおきず、15分後のインスリン値を対照区と比較すると低い値を取り有意水準1%で統計的に有意な差が認められる。

【0045】

【表4】

スにシトシンを混合した糖液について血糖値上昇抑制作用とインスリン分泌抑制作用を投与後15分で調べた。その結果を下記の表5に示す。

【0047】

【表5】

シュクロースに $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤として塩基(シトシン)を混合した糖液による投与15分後の血糖値及びインスリン濃度値

投与糖液組成	血糖値 mg/dl	有意差検定 (血糖値)	インスリン濃度 $\mu\text{U}/\text{ml}$	有意差検定 (インスリン値)
20%Suc (対照)	284.5		77.5	
20%Suc+0.2%シトシン	242.2	**	28.8	**

\*\* 0.01>P

表5で明らかなようにシトシンは、シュクロースと混合して経口投与したとき、対照区と比較すると15分後の血糖値上昇及びインスリン分泌を統計学上有意(1%)に抑制することがわかる。つまりシトシンは強く $\alpha$ -グルコシダーゼの作用を阻害するものと推定される。

【0048】〔実施例7〕本実施例7はヌクレオチド、核酸系調味料(イノシン酸K、アデニル酸Na、グアニル酸Na)

シュクロースに $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤として核酸系調味料を混合した糖液による投与15分後の血糖値及びインスリン濃度値

投与糖液組成	血糖値 mg/dl	有意差検定 (血糖値)	インスリン濃度 $\mu\text{U}/\text{ml}$	有意差検定 (インスリン値)
20%Suc (対照)	284.5		77.5	
20%Suc+1%イノシン酸K	199.0	**	25.8	**
20%Suc+1%アデニル酸Na	204.8	**	28.7	**
20%Suc+1%グアニル酸Na	217.9	**	38.8	*

\*\* 0.01>P

\* 0.05>P

表6で明らかなようにイノシン酸K、アデニル酸Na、グアニル酸Naをシュクロースと混合して経口投与したとき、15分後の血糖値上昇及びインスリン分泌を統計学上有意に抑制することがわかる。

【0051】豚小腸より得た $\alpha$ -グルコシダーゼ粗酵素の阻害作用に関する前記比較例2、3において、ヌクレオチド類(又はイノシン酸類)はほとんど阻害作用を示さなかった(前記表2、表3参照)。このことからイノシン酸類の投与が15分後の血糖値上昇及びインスリン分泌を抑制しないことが想定されたが、本実施例7はこれと相反する結果となった。これは園田らの報告[Biochimica et Biophysica Acta 521:55-66, (1978)]にあるように摂取したヌクレオチド類(又はイノシン酸類)が小腸に至るあいだに酵素分解を受け、ヌクレオチドから相当するヌクレオシドに分解され(一部は更に塩基まで分解される)消化吸収されることが知られており、この

ル酸Na)を使用して糖質負荷後の血糖値上昇抑制作用とインスリン分泌抑制作用を前記実施例5と同様な方法で調べた実施例である。

【0049】その結果を下記の表6に示す。

【0050】

【表6】

時分解生成したヌクレオシド類が、図5及び図6で示したように、強く $\alpha$ -グルコシダーゼの作用を阻害し、これが血糖値上昇及びインスリン分泌を抑制することになると推定される。

【0052】〔実施例8〕本実施例8は糖質としてデンプンを使用して各 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(アデノシン、シトシン、イノシン)を混合したときの、糖質負荷後の血糖値上昇抑制作用とインスリン分泌抑制作用を調べた実施例である。

【0053】前記実施例5と同様な方法でデンプンに、各 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(アデノシン、シトシン、イノシン)混合した糖液について血糖値上昇抑制作用とインスリン分泌抑制作用を投与後15分で調べた。その結果を下記の表7に示す。

【0054】

【表7】

デンプンに各種 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(ヌクレオシド等)を混合した  
糖液による投与15分後の血糖値及びインスリン濃度値

投 与 糖 液 組 成	血糖値 mg/dl	有意差検定 (血糖値)	インスリン濃度 $\mu$ U/ml	有意差検定 (インスリン値)
15%デンプン (対照)	288.5		86.9	
15%デンプン+ 1.0%アデノシン	288.9	-	44.6	-
15%デンプン+ 1.0%シトシン	255.0	*	47.7	-
15%デンプン+ 0.5%イノシン	269.2	-	68.7	-

\* 0.05>P

表7で明らかなようにアデノシン、シトシン、イノシンは、デンプンと混合して経口投与したとき、対照区と比較すると15分後の血糖値上昇及びインスリン分泌ともに抑制することがわかる。

【0055】〔実施例9〕

マウスの体重増加抑制作用試験

4週齢のSugawara-dawley系雄ラットを下記の表8に示した成分組成の基準食で3日間予備飼育し、体重に差のないように1群6匹、5群に分けた。飼育は、1匹ずつアパートメント形式のゲージで、飼料及び飲料水は自由摂取させた。飼育室内温度は $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、飼育期間中の明期を7:00~19:00、暗期を19:00~7:00までの12時間毎の明暗2サイクルとした。

【0056】各ラットに与えた飼料は下記の表8の成分組成であり、A群は糖質としてシュークロースを使用し

た基準食、B及びC群はそれぞれシュークロースの1%又は5%をアデノシンに置き換えた試験飼料食、D及びE群はそれぞれシュークロースの1%又は5%をイノシンに置き換えた試験飼料食とした。体重測定は開始時より週毎に5回実施し、試験終了時に採血、解剖を行った。

【0057】試験群

A群: シュークロース (基準食)

B群: 1%アデノシン添加区

C群: 5%アデノシン添加区

D群: 1%イノシン添加区

E群: 5%イノシン添加区

【0058】

【表8】

飼 料 の 成 分 組 成

成 分	A 群 基準食	B 群 1%アデノシン食	C 群 5%アデノシン食	D 群 1%イノシン食	E 群 5%イノシン食
シュークロース	65.23	64.23	60.23	64.23	60.23
アデノシン	-	1.00	5.00	-	-
イノシン	-	-	-	1.00	5.00
カゼイン	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
ミネラル混合物 Aio-76	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
ビタミン混合物 Aio-76	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
重酒石酸コリン	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27
コーンオイル	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00

実験開始時に5%イノシン・5%アデノシン添加区に軽微な軟便傾向が見られたが、実験動物の一般的健康状態及び行動に異常は見られず、死亡例も皆無であった。ま

た試験終了時に行った解剖において内臓に異常は認められなかった。

【0059】実験動物の体重変化を示すグラフを図7に

示し、またその体重増加量を下記の表9に示す。

【表9】

【0060】

体 重 増 加 量 の 比 較

試 験 群	週 齢 別 体 重 (g/匹)						週 齢 別 体 重 増 加 量 (g/匹)	
	3週齢	4週齢	5週齢	6週齢	7週齢	8週齢	3-5週齢	5-8週齢
A群(Sc)	86.2	135.8	187.3	242.7	294.1	337.5	101.1	150.2
B群(1%アデノシン)	86.0	134.1	181.5	231.9	275.3	314.2	95.5	132.7
C群(5%アデノシン)	86.0	128.5	169.8	215.3	256.8	285.0	83.8	125.2
D群(1%イノシン)	86.0	133.8	183.3	236.1	283.8	321.8	97.3	138.5
E群(5%イノシン)	85.9	124.0	167.8	201.6	245.6	281.3	81.9	113.5

表9及び図7に示すように、5週間飼育後のアデノシン又はイノシン添加飼料群の体重を基準食群と比較すると、体重増加が少なく、その効果はアデノシン又はイノシンの添加量が増えると大きくなった。5%アデノシン添加(C)群は有意水準5%で、5%イノシン添加(E)群は有意水準1%で基準食群と統計的に有意な差が認められた。

【0061】【実施例10】

ヒトに対する実施例

過去に消化器疾患(腸管切除など)がなく、糖尿病の疾患がなく、+2SD以下の肥満者でない健康な成人男性2名を、ケースIとケースIIに分けた。ケースIでは対照液としてシュクロース50g、被検液としてシュクロース50gにアデノシン2.5gを混合した糖液を、ケースIIでは対照液としてシュクロース50g、被検液としてシュクロース50gにアデノシン1gを混合した糖液を被験者に飲ませ、それぞれ0分、30分、60分、90分、120分後に静脈から血液を採取し、そのグルコース濃度とインスリン濃度を測定した。なお、糖液量は300mlとし、被験者と試験施行者には溶液の内容を知らせない二重盲検法で実施した。また、対照液と被検液の検査は、3日間の間隔をあけて実施した。また同様に、アデノシンをイノシンに置き換えて、ケースIII、ケースIVの試験を実施した。

【0062】その結果を図8～図15にグラフとして示した。アデノシンを混合した場合、ケースIの血糖値の変化を図8に及びそのインスリン変化については図9に、ケースIIの血糖値の変化を図10に、及びそのインスリン変化を図11にそれぞれ示した。イノシンを混合した場合、同様にケースIIIの血糖値の変化を図12に及びそのインスリン変化については図13に、ケースIVの血糖値の変化を図14に及びそのインスリン変化を図15に示した。図8～図15によれば、いずれのケースについても投与後最大となる30分後の血糖値につい

て、対照液と被検液とを比較したところ被検液は明らかに低く、また、インスリン濃度が上昇していないことがわかる。実施期間中、被験者は腹痛、下痢及び腹部膨満感の症状はなかった。

【0063】【実施例11】

本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤をコーヒーに対して甘味料として使用した場合の実施例

以上の実施例で示した、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害効果の認められる量的範囲でシュクロース100重量部に対し、アデノシン、イノシンを各1重量部及び5重量部混合した甘味料を作った。シュクロースのみを10%溶解したサンプルを対照とし、上記甘味料を同量溶解したサンプルを試験区とした。

【0064】それぞれのコーヒー溶液を熟練された10名のパネラーに飲ませ、その味質についての官能テストを行った。その結果、10名の内2名が、5%アデノシン添加コーヒーの方に、軽い苦みと渋みを感じ、1名が後味の悪さを感じた。10名の内1名が、5%イノシン・1%アデノシンに軽い苦みを感じ、10名の内3名が、1%イノシン・1%アデノシンに好ましい渋みを感じ、他はサンプル間に差がないと答えた。この結果から、本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は、飲料に甘味料として使用できることがわかる。

【0065】【実施例12】

本発明の甘味料を甘味素材として用い、バターロールを製造した実施例

前記実施例11と同じ甘味料を用い、バターロールを作り官能試験を実施した。対照の甘味料としてシュクロースを用い、同様にバターロールを作った。対照のシュクロースを使用したバターロールの材料組成は、強力粉500g、食塩5g、牛乳300ml、卵黄20g、シュクロース40g、生イースト25gで常法により製造した。この時一次発酵の状態は対照区より容量比約10%増であった。

【0066】被験甘味料は、対照のデンプンとシュクロースに対し、イノシン又はアデノシンが6gすなわち炭水化物100重量部に対して約10重量部となるように調整し用いた。これを対照のシュクロースと置換した以外は、バターロールの材料組成を上記と同じにした。その結果、10名の内3名が、硬く歯ごたえが好ましいと答えたが、味については差があると答えたものはいなかった。

#### 【0067】〔実施例13〕

##### 本発明の甘味料を甘味素材として用い、スイートチョコレート

前記実施例11と同じ甘味料を用い、スイートチョコレートを作り官能試験を実施した。対照の甘味料としてシュクロースのみを用い同様にスイートチョコレートを作った。ビターチョコレートブロック100gを粉末化し、甘味料あるいはシュクロースを加え溶解後固形化した。製造されたスイートチョコレートについては官能試験を前記実施例11、12と同じ方法で実施したが、味については特に苦みに差は見られなかった。

#### 【0068】〔実施例14〕

##### 本発明の甘味料を甘味素材として用い、ハードキャンデー

ショ糖220gに蒸留水87gを加え30分間で177℃まで加熱した。その後100℃に保ち、イノシン又はアデノシン5gを3回に分け加え、よく攪拌した。その後あらかじめ用意した型に流し込み放冷した。対照として、イノシン又はアデノシンを添加しない以外は上記と同じ方法でハードキャンデーを製造した。その結果約2%のイノシン入又はアデノシン入のハードキャンデー249gを各々得ることができた。味・香りについてはイノシン又はアデノシンを含まない以外は全く同じ製造方法で製造したハードキャンデーと変わらなかった。

#### 【0069】

【発明の効果】本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を構成するヌクレオチド、ヌクレオシド又は核酸の構成成分である塩基は、シュクロース、デンプン及びデンプン由来のオリゴ糖から選ばれた1種又は2種以上の消化性糖類と併用して使用するとき、小腸の消化酵素である $\alpha$ -グルコシダーゼの作用を緩慢に阻害し、急激な血糖値の上昇を抑制し、インスリンの分泌を低く抑える効果がある。

【0070】本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤はその阻害作用が緩慢であり、摂取される全炭水化物量（全糖質量）100重量部に対して0.5～30重量部の大量の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を配合させて使用することができるので、食品に添加混合できる食品素材あるいは甘味料として使用することができる。

【0071】本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を含有する食品、甘味料は、健康な人には、肥満、糖尿病を含

む成人病の予防に役立つことができ、また、肥満者や糖尿病患者には、従来のシュクロース、デンプン、及びデンプン由来のオリゴ糖等の糖類摂取の制限を緩和することが可能な、食事療法に適した幅広い食品、甘味料の提供が可能となる。

【0072】本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を含有する食品は、 $\alpha$ -グルコシダーゼの作用を緩慢に阻害し、急激な血糖値の上昇を抑制し、インスリンの分泌を低く抑えるので、長期の摂取によって痩身効果が認められる。

【0073】本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を含有する飼料は、肥満傾向を緩和するので、ペットの肥満防止用或いは糖尿病予防用飼料として、また、脂肪付の少ない肉質の獣肉用動物の飼料として有用である。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】イノシンが豚小腸の消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害する作用を示すグラフである。

【図2】アデノシン、グアノシン、ウリジン、シチジンが豚小腸の消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害する作用を示すグラフである。

【図3】シトシン、アデニンが豚小腸の消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害する作用を示すグラフである。

【図4】デオキシアデノシン、デオキシグアノシンが豚小腸の消化酵素 $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害する作用を示すグラフである。

【図5】シュクロース（Suc）にアデノシン（Ado）又はイノシン（Ino）を混合したものを糖質としてラットに負荷した後の血糖値上昇抑制の経時変化を示すグラフ。

【図6】シュクロース（Suc）にアデノシン（Ado）又はイノシン（Ino）を混合したものを糖質としてラットに負荷した後のインスリン濃度抑制作用の経時変化を示すグラフ。

【図7】シュクロースにアデノシン又はイノシンを混合したものを糖質としてラットに負荷した後のラットの平均体重の経時変化を示すグラフ。

【図8】シュクロース50gとアデノシン2.5gを含む糖液をヒトに飲ませた場合の血糖値の経時変化を示すグラフ。

【図9】シュクロース50gとアデノシン2.5gを含む糖液をヒトに飲ませた場合のインスリン濃度の経時変化を示すグラフ。

【図10】シュクロース50gとアデノシン1.0gを含む糖液をヒトに飲ませた場合の血糖値の経時変化を示すグラフ。

【図11】シュクロース50gとアデノシン1.0gを含む糖液をヒトに飲ませた場合のインスリン濃度の経時変化を示すグラフ。

【図12】シュクロース50gとイノシン2.5gを含む糖液をヒトに飲ませた場合の血糖値の経時変化を示すグラフ。

すグラフ。

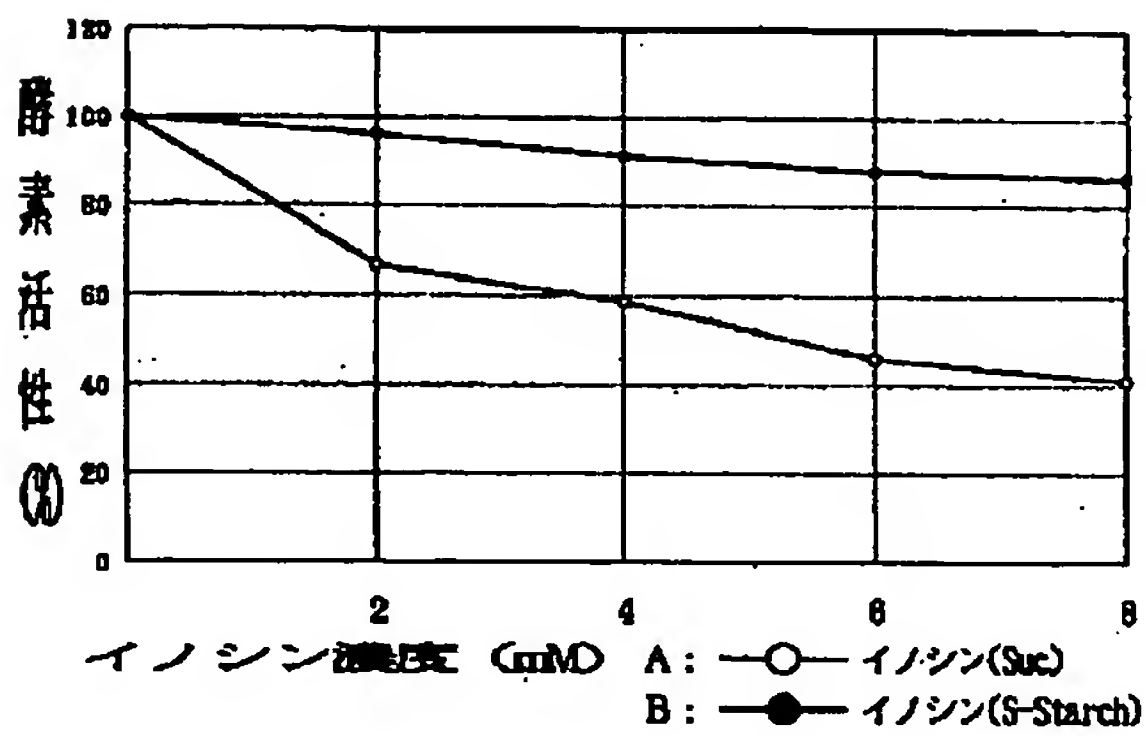
【図13】シュクロース50gとイノシン2.5gを含む糖液をヒトに飲ませた場合のインスリン濃度の経時変化を示すグラフ。

【図14】シュクロース50gとイノシン1.0gを

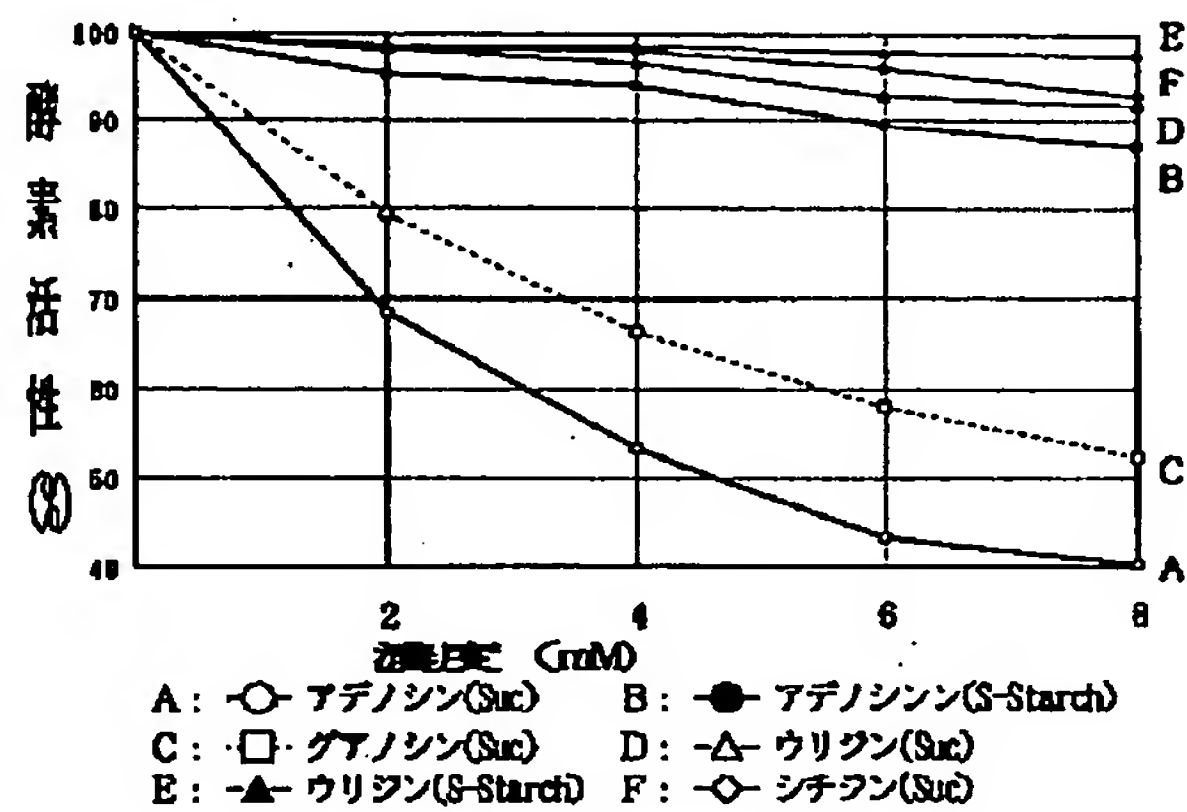
含む糖液をヒトに飲ませた場合の血糖値の経時変化を示すグラフ。

【図15】シュクロース50gとイノシン1.0gを含む糖液をヒトに飲ませた場合のインスリン濃度の経時変化を示すグラフ。

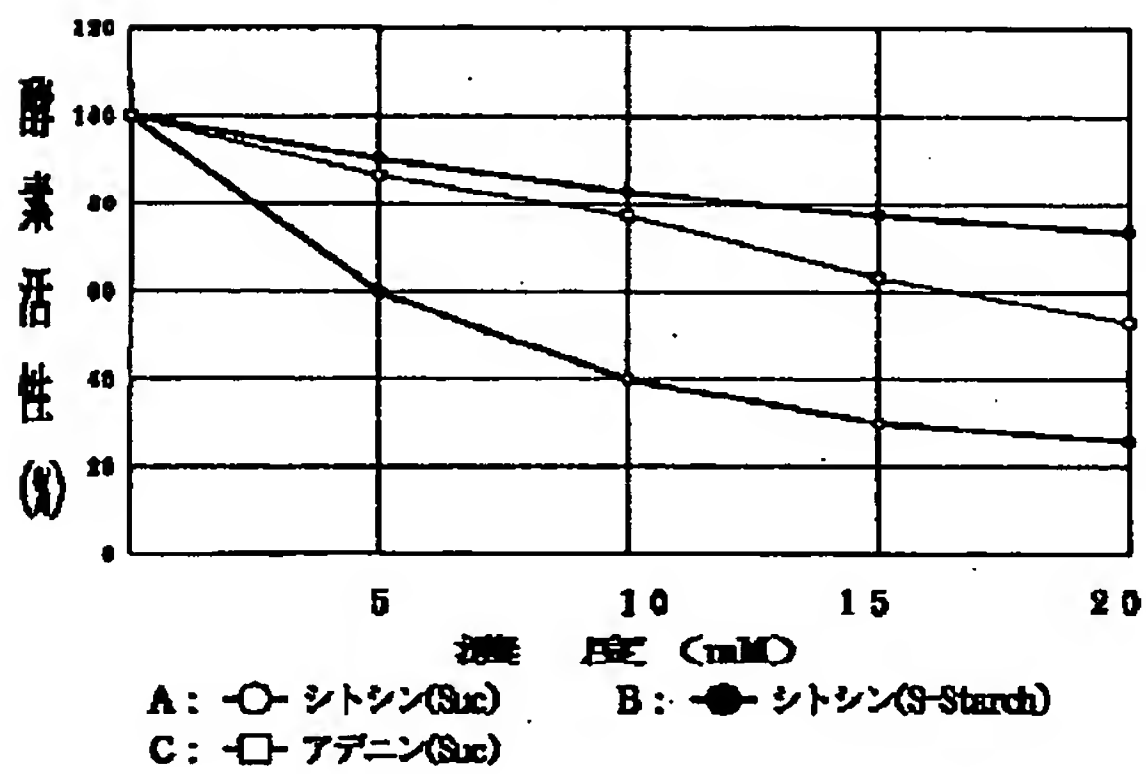
【図1】



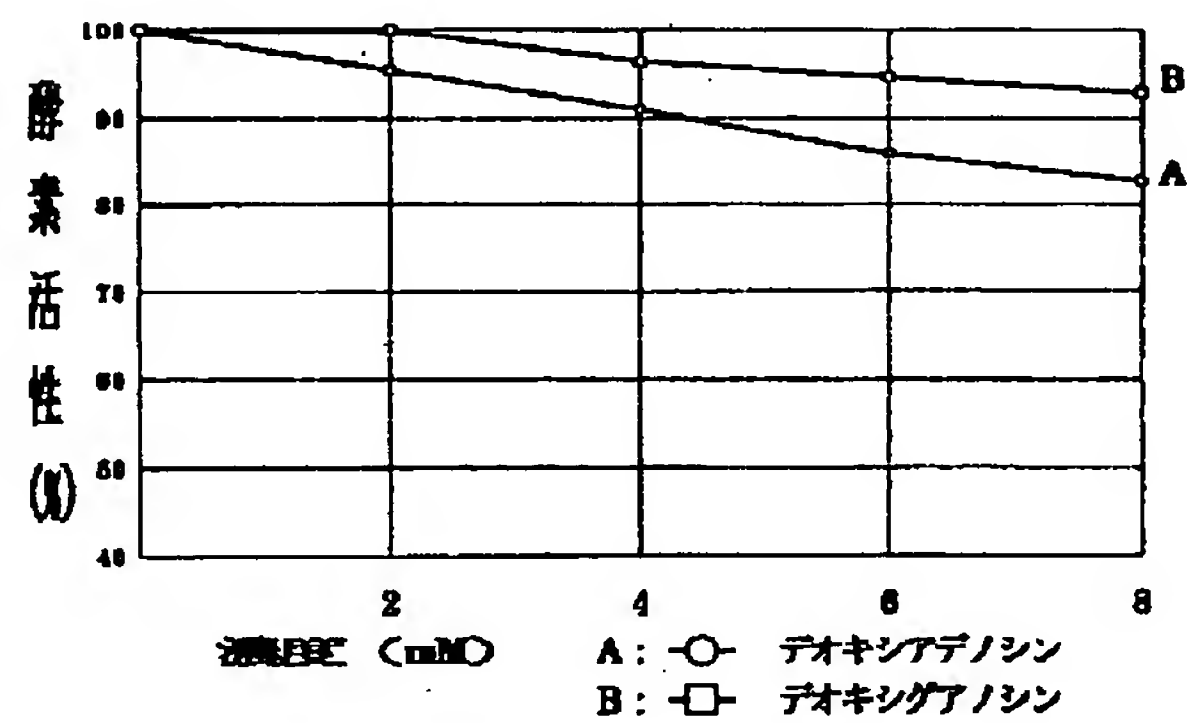
【図2】



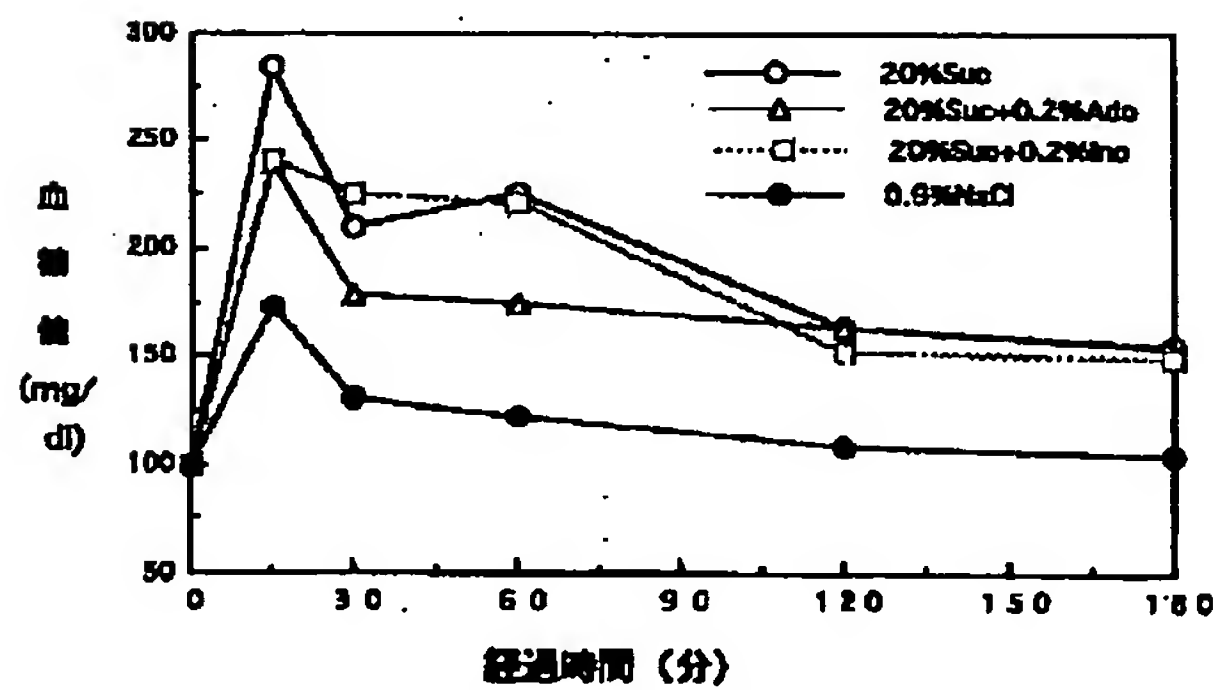
【図3】



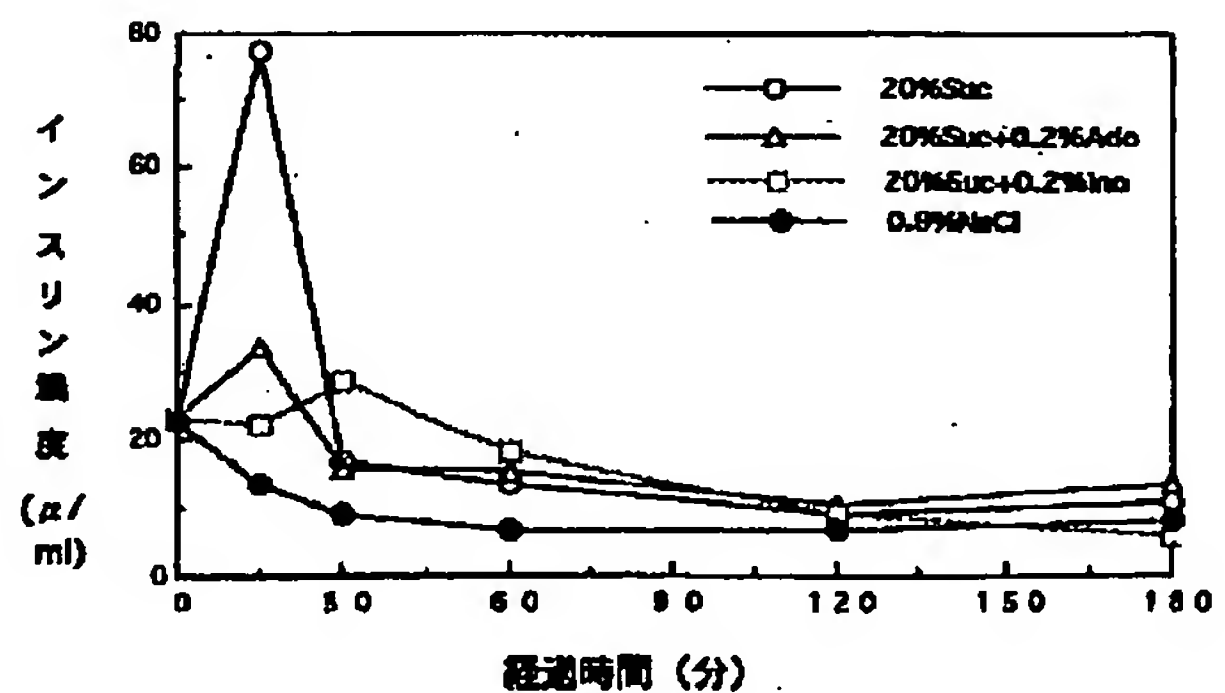
【図4】



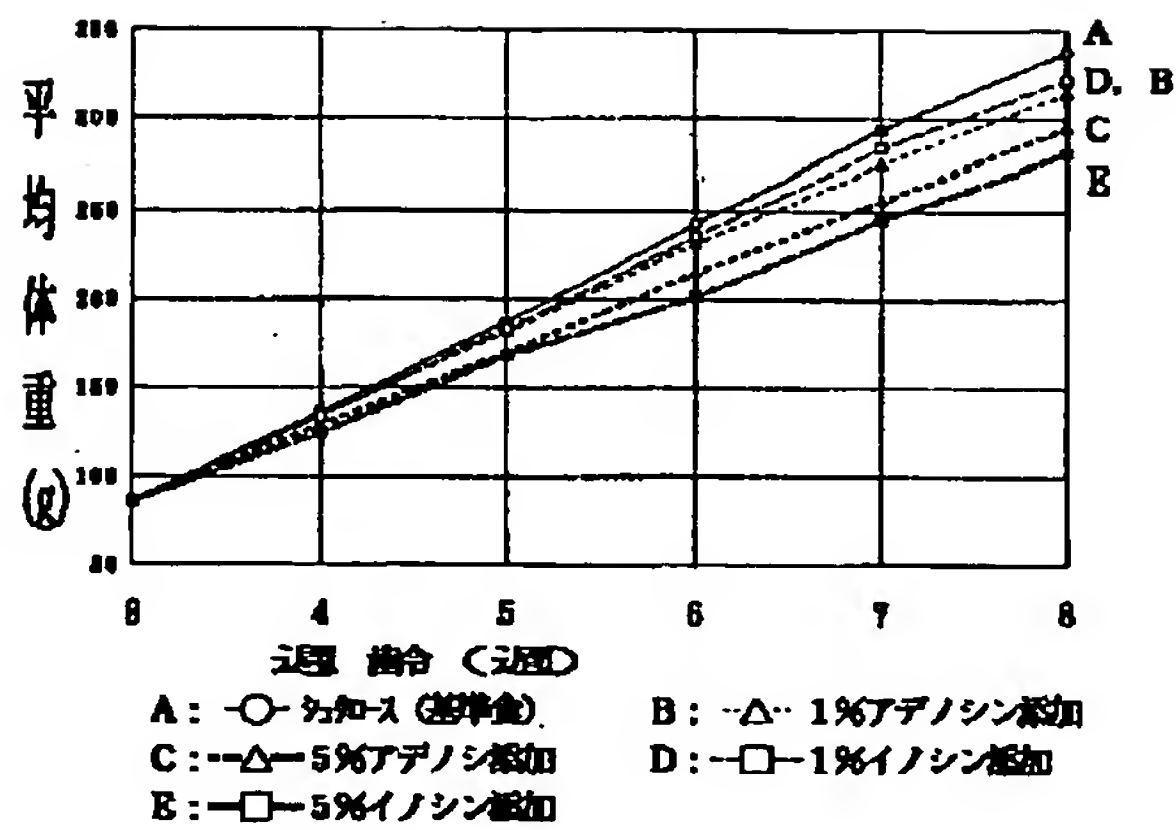
【図5】



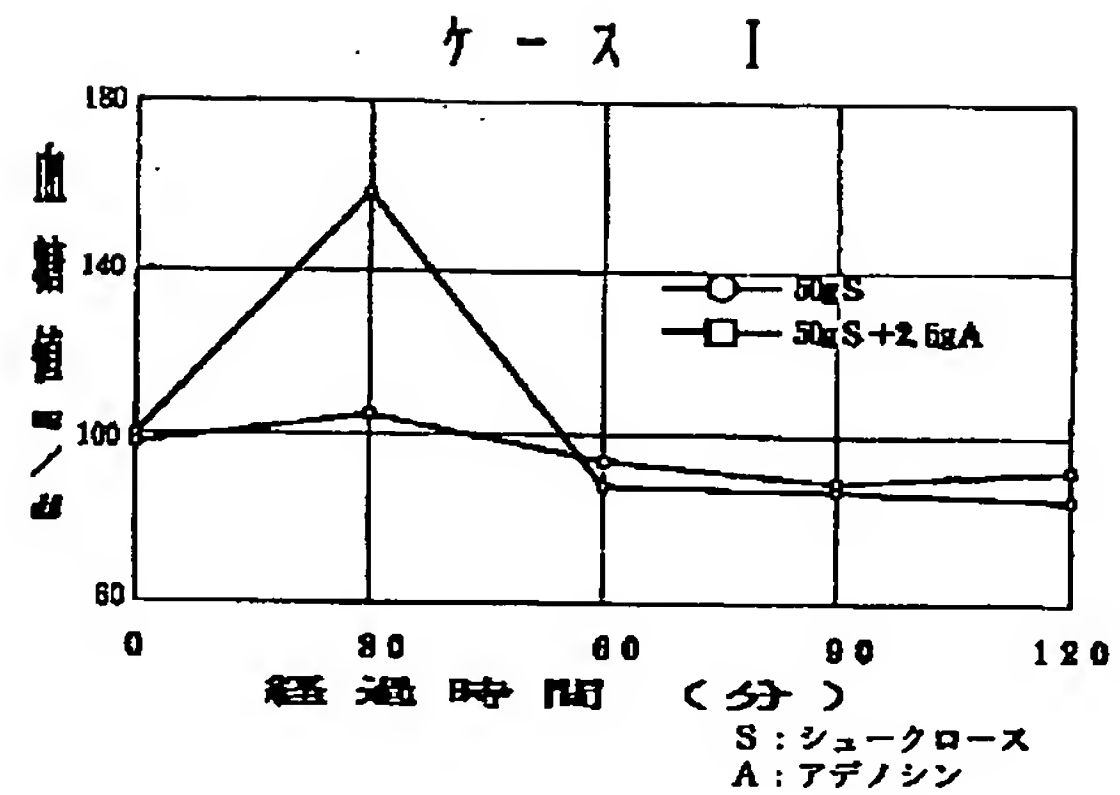
【図6】



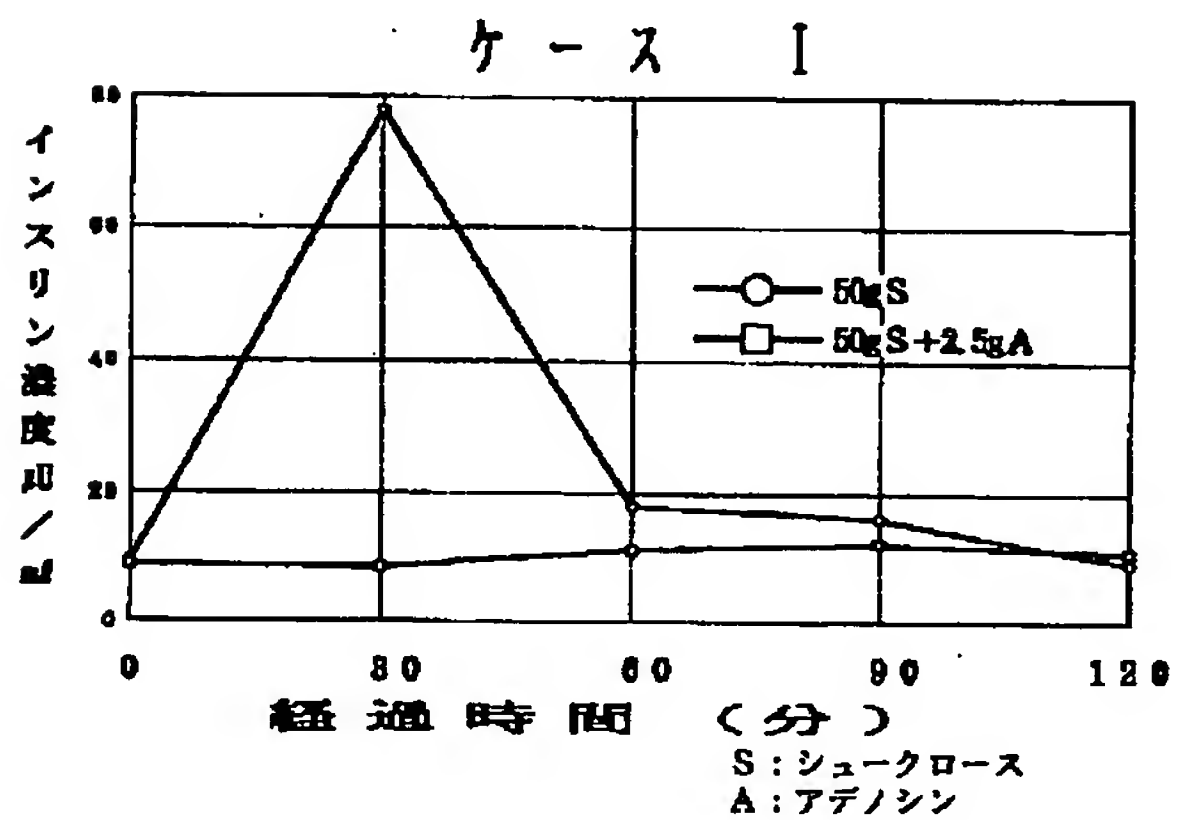
【図7】



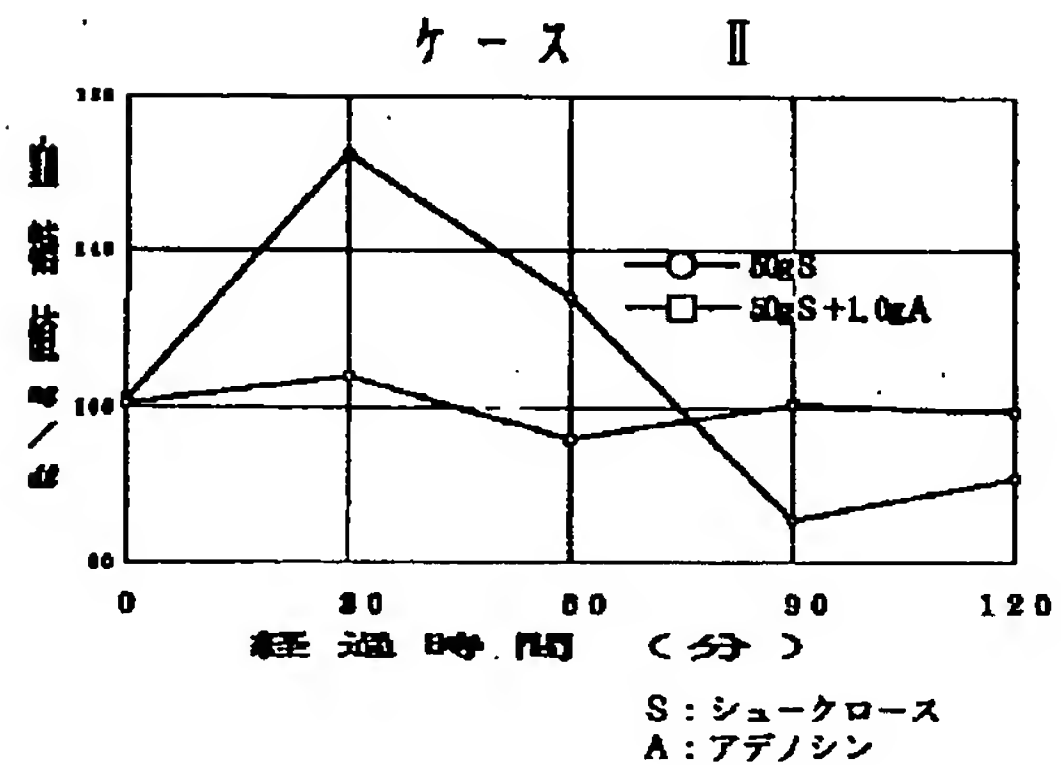
【図8】



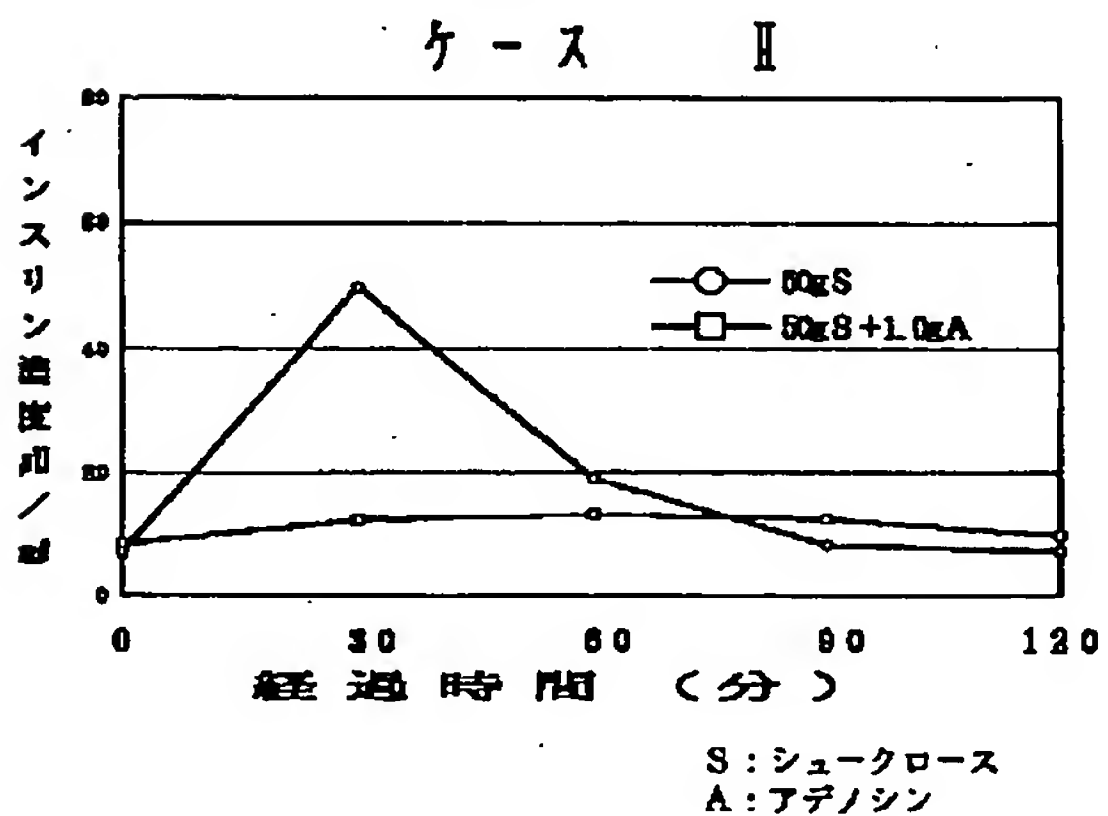
【図9】



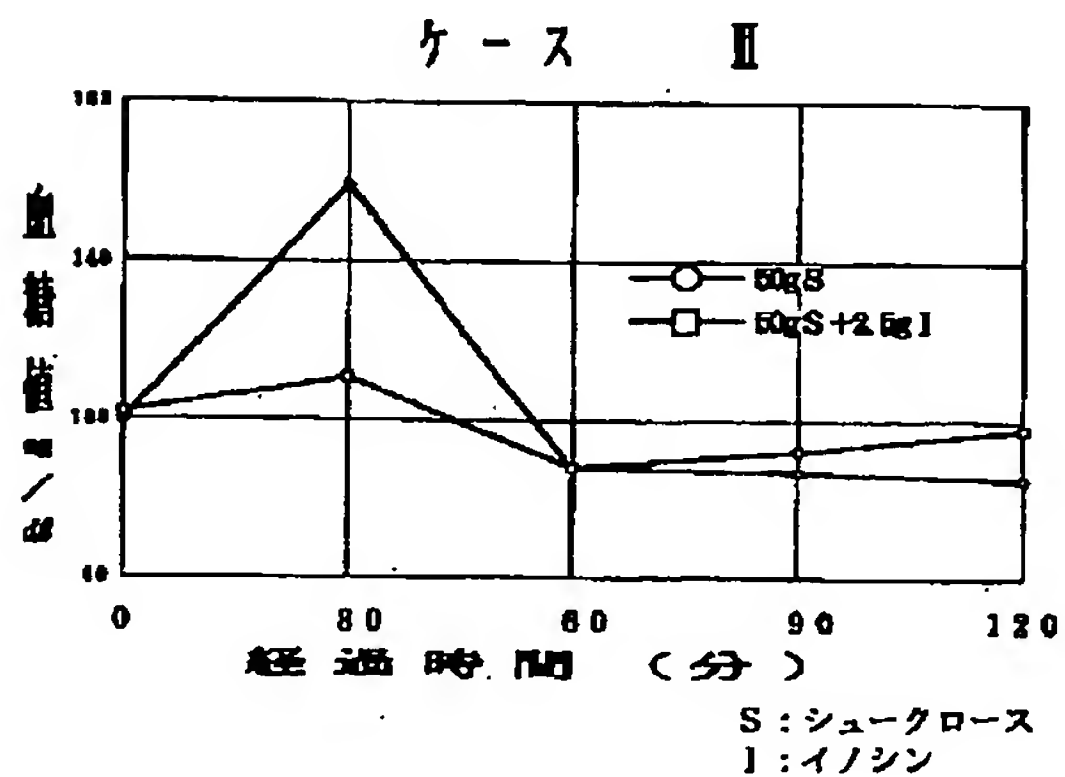
【図10】



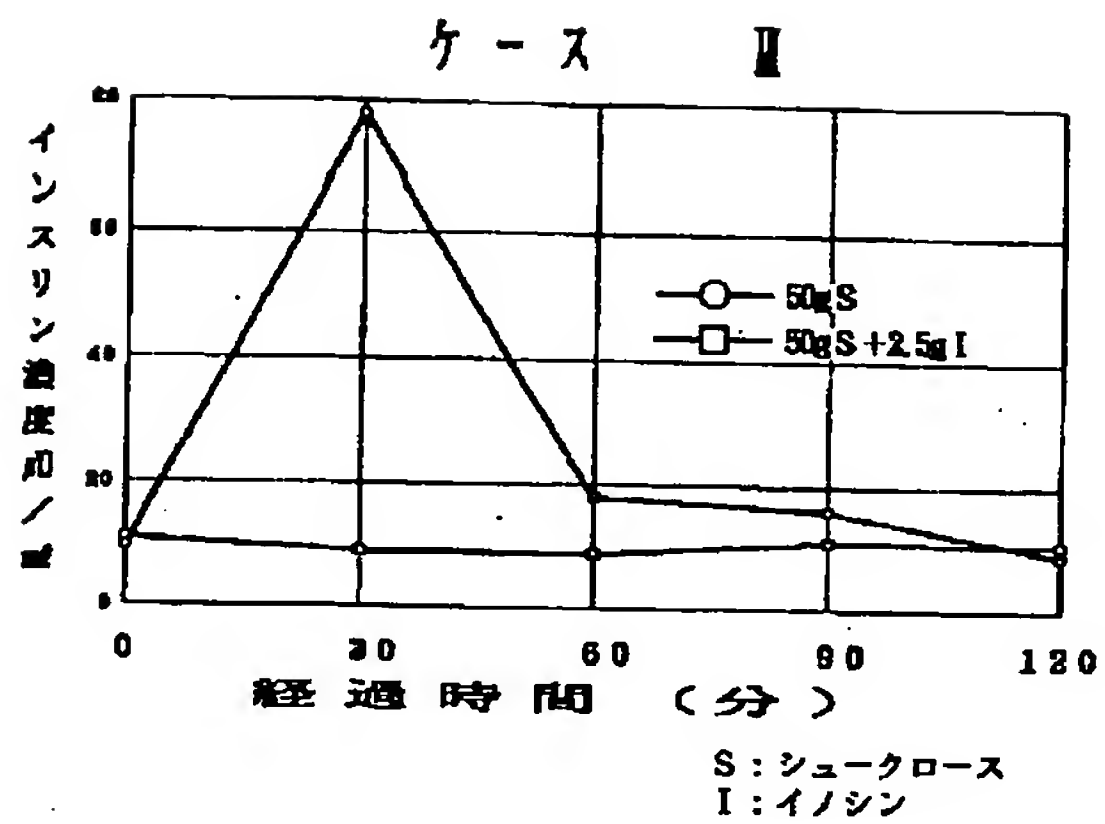
【図11】



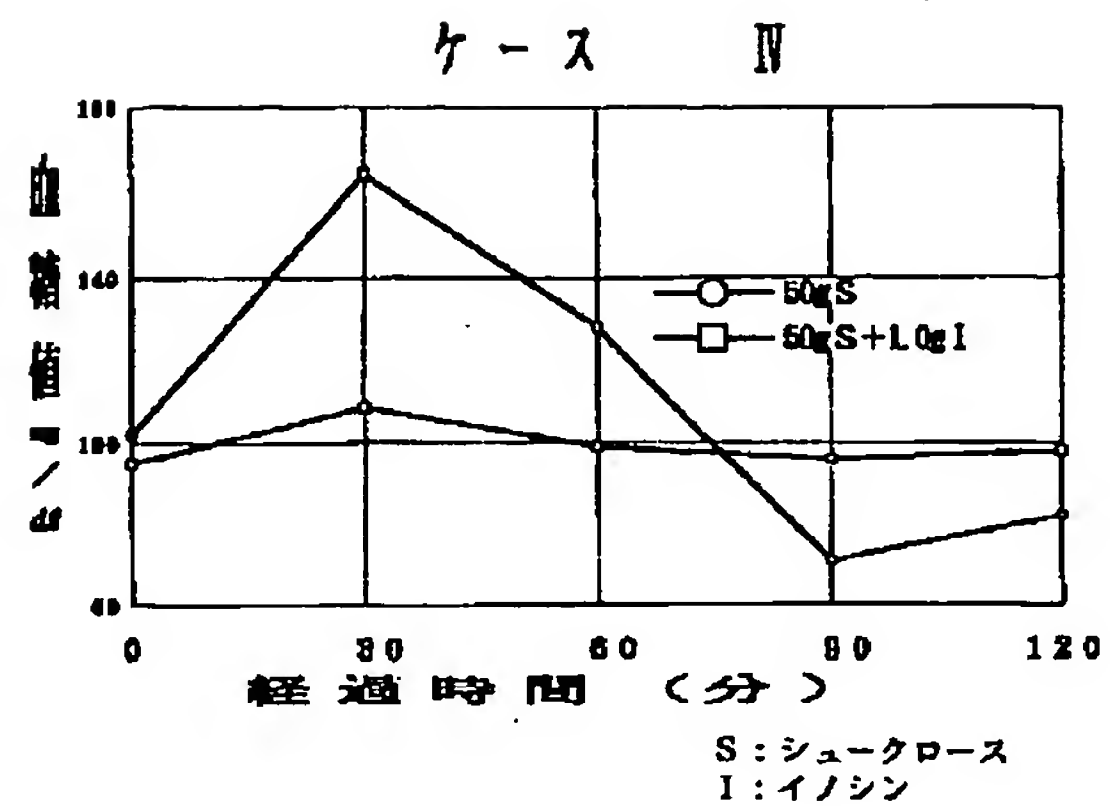
【図12】



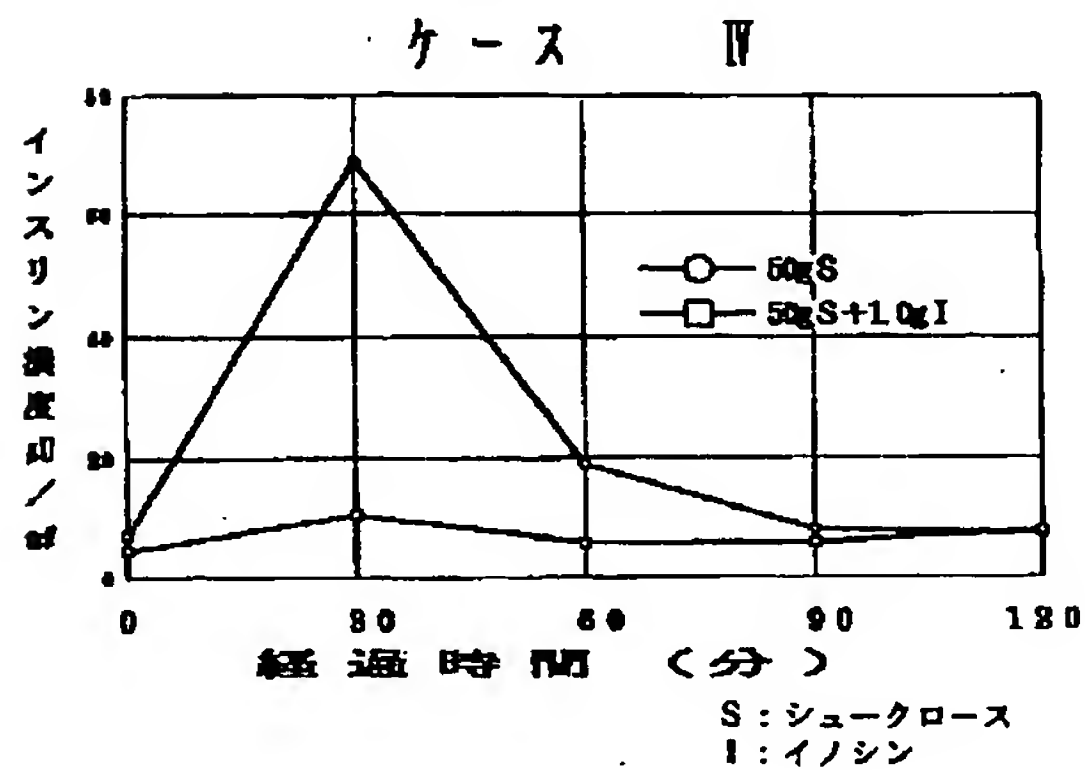
【図13】



【図14】



【図15】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 2 3 K 1/16	3 0 3		A 2 3 K 1/16	3 0 3 D
A 2 3 L 1/236			A 2 3 L 1/236	A
1/29			1/29	
A 6 1 K 31/70	A D P		A 6 1 K 31/70	A D P
45/00	A E D		45/00	A E D

(72) 発明者 福森 保則  
北海道札幌市中央区北 4 条西 1 丁目 3 番地  
ホクレン農業協同組合連合会内

(72) 発明者 塩見 ▲徳▼夫  
北海道札幌市厚別区上野幌 2 条 4 丁目 1-29

(72) 発明者 小野寺 秀一  
北海道札幌市白石区平和通 1 丁目北 7-23  
アサヒ平和ビル 303

(72) 発明者 藤沢 卓爾  
福岡県久留米市東櫛原町 2203 の 1 の 503